EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2002097137
PUBLICATION DATE : 02-04-02

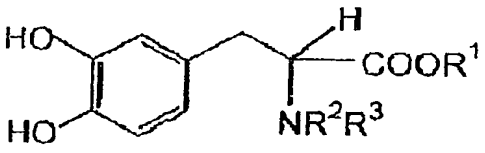
APPLICATION DATE : 19-07-01
APPLICATION NUMBER : 2001219148

APPLICANT : SUDO JUNICHI;

INVENTOR : SUMINO KATSUHIKO;

INT.CL. : A61K 31/198 A61K 9/70 A61K 47/06 A61K 47/10 A61K 47/12 A61K 47/14 A61K 47/18 A61K 47/32 A61K 47/34 A61K 47/38

TITLE : PROPHYLACTIC AND/OR THERAPEUTIC AGENT OF PARKINSON'S DISEASE



(I)

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a prophylactic and/or therapeutic agent of Parkinson's disease, containing an L-dopa derivative capable of exhibiting therapeutic effects by a smaller dose.

SOLUTION: This prophylactic and/or therapeutic agent of the Parkinson's disease contains a compound represented by formula (I) (wherein, R1 is H or a 1-16C linear or branched alkyl group; R2 and R3 are each independently H, a 1-16C acyl; with the proviso that R1, R2 and R3 are not simultaneously hydrogen atoms), or a physiologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

COPYRIGHT: (C)2002,JPO

DOCID: <JP____2002097137A_AJ_>

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号
特開2002－97137
(P2002－97137A)
(43)公開日　平成14年４月２日(2002.4.2)

(51)Int.Cl.[7]	識別記号	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/198		Ａ６１Ｋ　31/198		４Ｃ０７６
9/70	４０１	9/70	４０１	４Ｃ２０６
47/06		47/06		
47/10		47/10		
47/12		47/12		

審査請求　有　請求項の数16　ＯＬ　（全 19 頁）　最終頁に続く

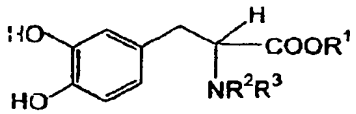
(21)出願番号　特願2001－219148(P2001－219148)
(22)出願日　平成13年７月19日(2001.7.19)
(31)優先権主張番号　特願2000－219585(P2000－219585)
(32)優先日　平成12年７月19日(2000.7.19)
(33)優先権主張国　日本（ＪＰ）

(71)出願人　598098364
須藤　純一
北海道札幌市北区あいの里２条２丁目６番５号
(72)発明者　須藤　純一
北海道札幌市北区あいの里２条２丁目６番５号
(72)発明者　永井　恒司
東京都文京区本駒込１－23－10－103
(74)代理人　100102901
弁理士　立石　篤司　（外１名）

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　パーキンソン病の予防および／または治療剤

(57)【要約】
【課題】　より低用量で治療効果を発揮させることができるＬ－ｄｏｐａ誘導体を有効成分として含有するパーキンソン病の予防および／または治療剤を提供することを目的とする。
【解決手段】　下記式（Ｉ）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分とする、パーキンソン病の予防及び／又は治療剤。
【化１】

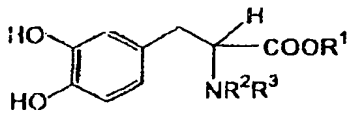


(I)

（式中、R^1はＨまたはＣ１～１６の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、R^2およびR^3はそれぞれ独立に、Ｈ、Ｃ１～１６のアシル基を表す。ただし、R^1、R^2、R^3が同時に水素原子になることはない。）

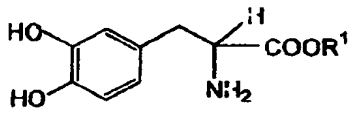
3NSDOCID: <JP　2002097137A__I_>

【特許請求の範囲】
【請求項１】　下記式（Ｉ）
【化１】



(I)

（式中、R^1は水素原子または炭素数１～１６の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、R^2およびR^3はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数１～１６の直鎖状、分枝状または置換基を有してもよい環状のアシル基を表す。ただし、R^1、R^2、およびR^3が同時に水素原子になることはない。）で表される、パーキンソン病の予防および／または治療用化合物。
【請求項２】　前記式（Ｉ）中、R^1が水素原子または炭素数１～１６の直鎖状アルキル基であり、R^2およびR^3が水素原子である請求項１に記載のパーキンソン病の予防および／または治療用化合物。
【請求項３】　請求項１または２に記載の化合物の薬理学的に許容される塩。
【請求項４】　請求項１または２に記載の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分とするパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項５】　経皮吸収製剤である請求項４に記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項６】　前記式（Ｉ）の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩と、基剤、吸収促進剤およびその他の助剤とを含有する、請求項５に記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項７】　前記式（Ｉ）の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩を含有する主剤含有シートと、基剤、吸収促進剤およびその他の助剤とを含有する基剤－吸収促進剤含有シートとを含む請求項５に記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項８】　前記主剤含有シートは、製剤の総重量に対して０．５～１５重量％の主剤と、主剤を含有させるための紙または布帛である基材とからなるものである請求項７に記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項９】　前記基剤－吸収促進剤含有シートは、炭化水素、高級アルコール、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、グリコール類、および脂肪油からなる群から選ばれる少なくとも１種以上の油脂性基剤、またはカルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースおよびマクロゴールからなる群から選ばれる少なくとも１種以上の水溶性基剤と、炭素数２～５の多価アルコールとを含む基剤と、
モノテルペン、ジテルペンおよびセスキテルペンとからなる群から選ばれるテルペン類と、炭素数２または３のアルコールとからなる吸収促進剤と、
水と、基剤の酸性度に応じて炭素数４～８のジアルキルエタノールアミンまたは炭素数２～８のアジピン酸ジアルキルとを含む他の助剤と、
ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチエレン、ポリプロピレン、ポリエステル、アセテート、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸メチル、もしくはこれらを構成するモノマーの共重合体、シリコーン薄膜およびポリビニルピロリドン架橋物、キチン、キトサン、豚皮、および人工皮膚からなる群から選ばれる素材で形成されたシートまたは布帛とからなる群から選ばれる基材と、からなるものである請求項７または８に記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項１０】　前記基剤－吸収促進剤含有シートは、製剤の総重量に対して０．５～１５重量％の水溶性基剤と、１０～５５重量％の吸収促進剤と、他の助剤を全体を１００重量％とするに必要な量で含有してなる組成物が基材上に展延されてなる請求項７～９のいずれかに記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項１１】　前記吸収促進剤は、製剤の総重量に対して１～５重量％のリモネンまたはｌ－メントールと、１５～４５重量％のエタノールとからなるものである請求項７～１０のいずれかに記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項１２】　前記他の助剤は、少なくともプロピレングリコールと水とを含み、基剤の酸性度に応じてジイソプロピルエタノールアミンとアジピン酸ジイソプロピルとを含む、請求項７～１１のいずれかに記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項１３】製剤の総重量に対して１～１０重量％の下記式（II）
【化２】



(II)

（式中、R^1は炭素数１～１６の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。）で表される化合物を主剤として含有する主剤含有シートと、
０．５～１５重量％の油脂性基剤または水溶性基剤と、１６～４９重量％の吸収促進剤と、２６～７２．５重量％の他の助剤とを含む基剤－吸収促進剤含有シート、とを含むパーキンソン病の予防および／または治療剤。
【請求項１４】　前記基剤－吸収促進剤含有シートが、製剤の総重量に対して５～１５重量％のヒドロキシプロピルセルロースおよびマクロゴールからなる群から選ばれる少なくとも１種以上の水溶性基剤と、前記吸収促進剤が製剤の総重量に対して１～４重量％のリモネンまたはｌ－メントールと製剤の総重量に対して１５～４５重量％のエタノールとからなるものであり、他の助剤が製

SDOCID. <JP____2002097137A__I_>

剤の総重量に対して5～15重量%のプロピレングリコールと44～51重量%の水とからなる、請求項13に記載のパーキンソン病の予防および　または治療剤。

【請求項15】　前記基剤－吸収促進剤含有シートが、製剤の総重量に対して0．5～2重量%のカルボキシビニルポリマーと、前記吸収促進剤が製剤の総重量の1～4重量%のリモネンまたは1－メントールと製剤の総重量の15～45重量%のエタノールとからなるものであり、他の助剤がプロピレングリコールと、47～58重量%の水と、0．5～2重量%のジイソプロピルエタノールアミンと1～4重量%のアジピン酸ジイソプロピルと含んでなる、請求項13に記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。

【請求項16】　ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチエレン、ポリプロピレン、ポリエステル、アセテート、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸メチル、もしくはこれらを構成するモノマーの共重合体、シリコーン薄膜およびポリビニルピロリドン架橋物、キチン、キトサン、豚皮、および人工皮膚からなる群から選ばれる素材で形成された被覆用シートをさらに含む請求項5～15のいずれかに記載のパーキンソン病の予防および／または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

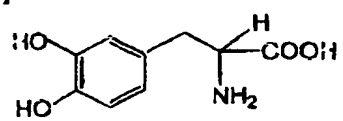
【発明の属する技術分野】本発明は、L－dopa（以下、「レボドパ」ということがある。）の誘導体、それらの薬理学的に許容される塩、およびこれらを有効成分とするパーキンソン病の予防および／または治療用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、わが国においては、高齢者人口の増加に伴って痴呆や運動障害を起こす神経変性疾患の頻度が増加しており、これらの中でも、パーキンソン病は最も出現頻度の高い神経変性疾患の一つである。その治療薬としては、ベンツトロピン、ベンツヘキソール等のムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬、ブロモクリプチン、アマンタジン、レボドパ等のドパミン系に作用する薬剤、デプレニル等のMAO$_B$阻害薬等が症状の進行等を見ながら使用されているが、最も汎用されているのはレボドパ（以下、「L－dopa」ともいう。）を主に含有するものである。下記式（III）に示す構造を有するアミノ酸誘導体であり、水溶性薬物であるレボドパは、従来経口剤として投与されてきた。

【0003】

【化3】



(III)

【0004】

【発明が解決しようとする課題】アミノ酸誘導体であるレボドパの標的部位は脳であり、血液脳関門（以下、「BBB」ということがある。）をアミノ酸輸送系を利用して通過するが、通過量が少ないために、脳内のレボドパ濃度を上げて薬効濃度とするにはL－dopaを大量に投与することが必要となる。一方で、大量投与を行うと、治療当初には胃症状、起立性低血圧、動悸等の副作用が生じ、治療開始2～3ヶ月後からはジスキネジアや精神症状等の重篤な中枢性副作用が見られる。こうした副作用のために、十分な量のL－dopaを内服できないケースも少なくない。

【0005】また、重症のパーキンソン病患者は、嚥下障害や痴呆症を合併していることが多く、こうした場合には、レボドパを経口投与することができない。このため、静脈内投与（点滴）が行われてきており、点滴が終わるまでの間、注射針が留置されている部位、例えば、腕や足を動かすことはかなり制限される。そして、重症のパーキンソン病患者の場合は投与中の痛みやこうした制限を嫌って点滴用の注射針やチューブを引き抜いてしまうことが多い。したがって、やむを得ずではあるが、長時間にわたって患者の手足を拘束した状態での投与を行わざるを得ないという実態がある。

【0006】さらに、頻繁に点滴を行うと、皮膚が硬くなるために点滴の部位を動かさざるを得ず、正中静脈が確保できない場合には、手首等の細い静脈に点滴をすることになるが、一層時間がかかるだけでなく、患者の苦痛も大きくなる。また、脳に送達されないレボドパは、長期の使用中の薬効の低下や、on－off現象やwearing－off現象等を惹起するため、他の治療法に切り替えざるを得ないという事態を招く。

【0007】こうした事態を招かないためにも、脳内で不足するドパミンを外部からのレボドパを生理的濃度の範囲内で補充でき、かつ脳内に到達しないL－dopaの量をできる限り減少させるようなL－dopaの送達系または誘導体が治療上必須のものとして望まれている。本発明者らは、軽症の患者には使用が可能な一層型のレボドパの経皮吸収製剤を開発し、すでに特許出願を行った（特許公開番号2000－38338）。

【0008】しかし、重症の患者においては、より皮膚の透過性が高く速やかに脳に送達されるレボドパの誘導体の開発が望まれている。さらに、投与に際して、経皮吸収を制御でき、投与量の総量を減少させることによって、有害作用が発現する可能性を一層低いものとする送達系の開発も望まれている。本発明は、上記のような状況の下でなされたものであり、より皮膚透過性が高く速やかに脳に送達されるレボドパ誘導体、その薬理学的に許容される塩、およびこれらを有効成分として含有するパーキンソン病の予防および／または治療剤を提供することを目的とする。

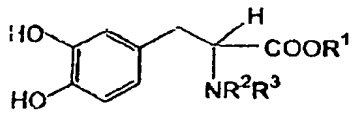
【0009】

BNSOOCID: <JP_____2002097137A_I_>

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上述の課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、L-dopaの薬理作用を維持しつつ、脂溶性を高めたL-dopaの誘導体の開発に成功し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式（I）

【００１０】

【化４】



(I)

【００１１】（式中、R^1は水素原子または炭素数１～１６の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、R^2およびR^3はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数１～１６の直鎖状、分枝状または置換基を有してもよい環状のアシル基を表す。ただし、R^1、R^2、およびR^3が同時に水素原子になることはない。）で表される、パーキンソン病の予防および／または治療用化合物である。ここで、上記式（I）中、R^1は水素原子または炭素数１～１６の直鎖状アルキル基であり、R^2およびR^3は水素原子であることが好ましい。また、本発明は、上記式（I）に記載の化合物の薬理学的に許容される塩であることが好ましい。

【００１２】本発明は、上記の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分とするパーキンソン病の予防および／または治療剤である。このパーキンソン病の予防および／または治療剤は、経皮吸収製剤であることが好ましい。この経皮吸収製剤は、上記の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩と、基剤、吸収促進剤およびその他の助剤とを含有する、一層型の経皮吸収製剤であってもよく、上記の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩を含有する主剤含有シートと、基剤、吸収促進剤およびその他の助剤とを含有する基剤－吸収促進剤含有シートとを含む、二層型の経皮吸収製剤であってもよい。

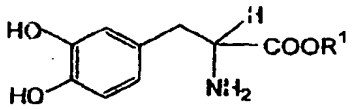
【００１３】二層型の経皮吸収製剤である場合には、上記の主剤含有シートは、製剤の総重量に対して０．５～１５重量%の主剤と、主剤を含有させるための紙または布帛である基材とからなるものであることが好ましい。また、上記の基剤－吸収促進剤含有シートは、炭化水素、高級アルコール、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、グリコール類、および脂肪油からなる群から選ばれる少なくとも１種以上の油脂性基剤、またはカルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースおよびマクロゴールからなる群から選ばれる少なくとも１種以上の水溶性基剤と炭素数２～５の多価アルコールとを含む基剤と；

【００１４】モノテルペン、ジテルペンおよびセスキテルペンとからなる群から選ばれるテルペン類と、炭素数２または３のアルコールとからなる吸収促進剤と；水と、基剤の酸性度に応じて炭素数４～８のジアルキルエタノールアミンまたは炭素数２～８のアジピン酸ジアルキルとを含む他の助剤と；ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、アセテート、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸メチル、もしくはこれらを構成するモノマーの共重合体、シリコーン薄膜およびポリビニルピロリドン架橋物、キチン、キトサン、豚皮、および人工皮膚からなる群から選ばれる素材で形成されたシートおよび布帛とからなる群から選ばれる基材と；からなるものであることが好ましい。

【００１５】また、上記の基剤－吸収促進剤含有シートは、製剤の総重量に対して０．５～１５重量%の水溶性基剤と、１０～５５重量%の吸収促進剤と、他の助剤を全体を１００重量%とするに必要な量で含有してなる組成物が基材上に展延されてなるものであることが好ましい。ここで、上記の吸収促進剤は、製剤の総重量に対して１～５重量%のリモネンまたはl－メントールと、１５～４５重量%のエタノールまたはプロパノールとからなるものであることが好ましく、上記の他の助剤は、少なくともプロピレングリコールと水とを含み、基剤の酸性度（pH）に応じてジイソプロピルエタノールアミンとアジピン酸ジイソプロピルとを含むものであることが好ましい。本発明はまた、製剤の総重量に対して１～１０重量%の下記式（II）

【００１６】

【化５】



(II)

（式中、R^1は炭素数１～１６の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。）で表される化合物を主剤として含有する主剤含有シートと、０．５～１５重量%の油脂性基剤または水溶性基剤と、１６～４９重量%の吸収促進剤と、２６～７２．５重量%の他の助剤とを含む基剤－吸収促進剤含有シートとを含むパーキンソン病の予防および／または治療剤である。

【００１７】ここで、上記の基剤－吸収促進剤含有シートは、製剤の総重量に対して５～１５重量%のヒドロキシプロピルセルロースおよびマクロゴールからなる群から選ばれる少なくとも１種以上の水溶性基剤と、前記吸収促進剤が製剤の総重量に対して１～４重量%のリモネンまたはl－メントールと製剤の総重量に対して１５～４５重量%のエタノールとからなるものであり、他の助剤が製剤の総重量に対して５～１５重量%のプロピレングリコールと４４～５１重量%の水とを含んでなるものであることが好ましい。

【００１８】または、上記の基剤－吸収促進剤含有シートは、製剤の総重量に対して０．５～２重量%のカルボ

SDOCID: <JP____2002097137A_!_>

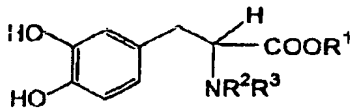
キシビニルポリマーと、前記吸収促進剤が製剤の総重量の１～４重量％のリモネンまたはｌ－メントールと製剤の総重量の１５～４５重量％のエタノールとからなるものであり、他の助剤がプロピレングリコールと、４７～５８重量％の水と、０．５～２重量％のジイソプロピルエタノールアミンと１～４重量％のアジピン酸ジイソプロピルとを含んでなるものであることが好ましい。上述した本発明の経皮吸収製剤は、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチエレン、ポリプロピレン、ポリエステル、アセテート、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸メチル、もしくはこれらを構成するモノマーの共重合体、シリコーン薄膜およびポリビニルピロリドン架橋物、キチン、キトサン、豚皮、および人工皮膚からなる群から選ばれる素材で形成された被覆用シートをさらに含むものであることが好ましい。

【００１９】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳細に説明する。本発明のＬ－ｄｏｐａ誘導体は、下記式（Ｉ）

【００２０】

【化６】



(I)

【００２１】（式中、R^1は水素または炭素数１～１６の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、R^2およびR^3はそれぞれ独立に、水素、炭素数１～１６の直鎖状、分枝状または置換基を有していてもよい環状のアシル基を表す。ただし、R^1、R^2、およびR^3が同時に水素原子になることはない。）で表される、パーキンソン病の予防および／または治療用化合物、または薬理学的に許容されるそれらの塩である。

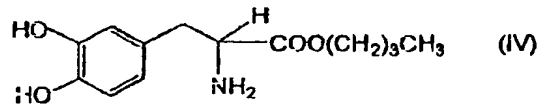
【００２２】ここで、R^1は水素または炭素数１～１６の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり、炭素数３～１４の直鎖状アルキル基であることが、この化合物が適度な脂溶性を有することになる点で好ましく、炭素数４～１２の直鎖状アルキル基であることがさらに好ましい。また、R^2およびR^3はそれぞれ独立に、水素、炭素数１～１６のアシル基であり、具体的には、ホルミル基、アセチル基、イソブチリル基、オレオイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基；ベンゾイル基、トルオイル基、シンナモイル基等のアロイル基；ナフトイル基等を挙げることができる。

【００２３】ここで、上記のアシル基は、水素原子、炭素数１～８のアシル基であることが、経皮吸収された誘導体そのもの、または体内で酵素による代謝を受けて生成される代謝物が、ＢＢＢを通過し得るものとなる点で好ましい。また、上記のアシル基がアロイル基である場合には、炭素数１～６のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を１個以上有していてもよい。

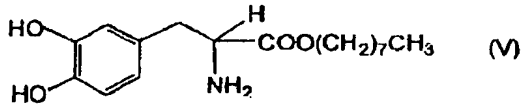
【００２４】本発明の化合物は、R^1が炭素数４～１２の直鎖状アルキル基であり、R^2およびR^3が水素原子であることがさらに好ましく、最も好ましくは、R^1がｎ－ブチル基、ｎ－オクチル基またはｎ－ドデシル基であり、R^2およびR^3が水素原子である，具体的には、下記式（IV）～（VI）で表される化合物を経皮吸収製剤の主剤として好適に使用することができる。以下、R^1がｎ－ブチル基である化合物（IV）をＬ－ｄｏｐａブチルエステル、R^2がｎ－オクチル基である化合物（Ｖ）をＬ－ｄｏｐａオクチルエステル、そしてR^3がｎ－ドデシル基である化合物（VI）をＬ－ｄｏｐａドデシルエステルという。

【００２５】

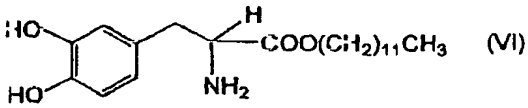
【化７】



(IV)



(V)



(VI)

【００２６】上記の本発明の各化合物は、ボーガンらの方法（Vaughan, et al., J. Am. Chem. Soc. 75, 5556－5560(1953)）に従って合成することができる。具体的には、以下の手順で合成する。まず、所定量のＬ－ｄｏｐａ（L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン）を、合成しようとする化合物のR^1と炭素数が等しい無水アルコール（ここで、上記アルコールの炭素数は１～１６である）に懸濁する，ついで、この懸濁液を所定の濃度の塩酸で一定時間飽和させ、その後還流下に加熱する。加熱を終了した後に、減圧下で溶媒を留去し、析出した粗結晶を沪別して集める。この、粗結晶を酢酸エチルから再結晶すると、本発明の化合物を得ることができる。

【００２７】本発明はまた、上述した各化合物の薬理学的に許容される塩であり、こうした塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等を挙げることができる。これらの塩は、上記のようにして得たＬ－ｄｏｐａの誘導体を、ＮａＯＨ、ＫＯＨ等で処理することによって得ることができる。本発明のパーキンソン病の予防および／または治療剤では、上記のようにして得た化合物または薬理学的に許容される塩を主剤として使用することが好ましい。このパーキンソン病の予防および／または治療剤は、嚥下が困難な重症患者にも投与が可能で患者の負担

3NSDOCID: <JP_____2002097137A_I_>

も少ないといった理由から、経皮吸収製剤であることが好ましい。

【００２８】経皮吸収製剤とする場合には、主剤、基剤、吸収促進剤、および他の助剤（以下、「基剤等」ともいう。）を混合して組成物とし、基材上に展延した一層型のものとしてもよく、主剤をある基材に含浸させ、基剤、吸収促進剤および他の助剤とを混合した組成物として別の基材上に展延した二層型のものとしてもよい。二層型の経皮吸収製剤とすると、主剤が基剤等と分離されているので、より一層安定性に優れるという利点がある。

【００２９】（主剤）本発明のパーキンソン病の予防および／または治療剤は、主剤として、上述した式（Ｉ）の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩を使用することが、薬物の脂溶性と皮膚透過性とを高める点で好ましい。本発明の二層型製剤の主剤含有シートは、製剤の総重量に対して０．５～１５重量％の主剤と、主剤を含有させるための紙または布帛とからなるものであることが好ましい。ここで「製剤の総重量」とは、基剤等の重量および主剤の重量の合計をいう。また、主剤の量を基剤等の重量の約０．５～１５重量％としたのは以下の理由による。０．５重量％未満では、投与量が少なくするために投与回数が多くなり、投薬の管理が難しくなり、逆に、１５重量％を超えると、投与量が多くなり過ぎて副作用が出ること、および皮膚から吸収しきれない主剤が無駄になることによる。

【００３０】約２～約１０重量％の範囲とすることが、投与回数を１日１回とすることができ、さらに主剤も無駄なく吸収されるために好ましく、約５重量％とすると最も効率が良い。また、主剤を担持する材料である「基材」を繊維構造の粗い紙または布帛とすると、基剤等の作用によって主剤が皮膚へ容易かつ効率良く移行する点で好ましい。

【００３１】ここで、布帛とは、織布、不織布、および編み物を意味する。本発明の二層型経皮吸収製剤において使用する布帛は、天然繊維または化学繊維のいずれであってもよい。天然繊維としては、例えば、綿や麻等の植物性繊維を挙げることができ、化学繊維としては、例えば、ビスコースレーヨン等の再生繊維、アセテートレーヨン等の半合成繊維、ナイロン（登録商標、デュポン社）等の合成繊維が含まれる。本発明の二層型経皮吸収製剤は、主剤を含有する主剤含有シートと、基剤等含有シートとを含むものであり、基剤等含有シートは基剤によって、主剤の皮膚表面への移行と皮膚から体循環への吸収と移行とを促すという作用を有する。このため、図１に示すように、適用部位に主剤含有シートをまず貼付し、その上に基剤等含有シートを、基剤等が主剤含有シートの基材と直接接触するように積層して使用する。

【００３２】そして、本発明の主剤含有シートにおいて使用する基材は、所定量の主剤を主剤を含浸させて担持するために、一定以上の液体保持力を有し、かつ基剤等含有シートからの基剤等の皮膚への移行を妨げない程度の粗さの網目状構造を有する紙または上述した布帛であることが好ましい。このような基材としては、ガーゼ、ワイパーシート（日本キンバリークラーク（株）製）、油漉紙（ザ・ダイソー（株）製）その他の天然繊維を原料とする不織布等を挙げることができ、これらを使用することが、主剤の担持性と基剤等の移行性とのバランスが良いこと、およびコストの面から好ましい。

【００３３】（基剤）一般に、基剤は、日本薬局方にもあるように、油脂性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤に分けられるが、このうち、軟膏および坐剤の基剤として使用される疎水性のものを油脂性基剤といい、軟膏剤の基剤として用いられ、極めて水に溶け易いものを水溶性基剤という。こうした油脂性基剤としては、豚脂、牛脂、脂肪油、炭化水素、高級アルコール、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、グリコール類、および各種の脂肪油等を使用することができる。具体的には、炭化水素としては、例えば、炭素数１２～３２の炭化水素が挙げられ、種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝状パラフィン（商品名アイソパー）、固形パラフィン、白色ワセリン等が挙げられる。これらのうちで、固形パラフィンや白色ワセリン等を使用することが好ましい。これらの油脂性基剤は、通常、製剤の総重量の約６０～９０重量％程度の配合割合で使用される。

【００３４】高級アルコールとしては、例えば、炭素数１２～３０の一価の脂肪族アルコールが挙げられる。具体的には、ラウリルアルコール、ドデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルコール、メシルアルコール等がある。これらの中でも、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール等を使用することが好ましく、セチルアルコール、ステアリルアルコール、またはオレイルアルコールを使用することが好ましい。

【００３５】また、高級脂肪酸としては、例えば、炭素数６～３２の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和脂肪酸が挙げられる。具体的には、例えば、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸、ブラシジン酸等を挙げることができ、ミリスチン酸、オレイン酸等を使用することが好ましい。

VSDOCID: <JP_____2002097137A_I_>

【００３６】高級脂肪酸エステルとしては、例えば、炭素数１０～３２の脂肪酸と炭素数１４～３２の一価の脂肪族アルコールとのエステル、炭素数１０～２２の飽和または不飽和の脂肪酸とグリセリンとのエステルおよびこれらのエステルの水素添加物等を挙げることができる。具体的には、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル等の脂肪酸エステル、ラノリン、後述する各種のろう、グリセリルラウレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノステアレート、グリセリルジラウレート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリルトリステアレート等を挙げることができる。グリセリルモノオレエート、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリステアレートを使用することが好ましい。

【００３７】脂肪油としては、ダイズの種子から得たダイズ油、ヤブツバキまたはその近縁植物の種皮を除いた種子から得たツバキ油、ナタネナの種子から得たナタネ油、ラッカセイの種子から得たラッカセイ油、ゴマの種子から得たゴマ油、ベニバナから得られるサフラワー油その他の植物油、ミンク油、卵黄油、スクワラン、ヒツジの毛から得た脂肪様物質を精製して得られるラノリン、魚油、鯨油、および肝油その他の動物油を挙げることができる。また、上記のような脂肪油に水素を添加した硬化油、例えば硬化ヒマシ油等を含める場合もある。

【００３８】ろうとしては、カルナウバヤシの葉から得たカルナウバロウ、トウヨウミツバチまたはヨーロッパミツバチ等のミツバチの巣から得たろうを精製したミツロウ、ミツロウを漂白したサラシミツロウ等を挙げることができる。また、ミツロウと上記のような脂肪油とを常法に従って配合すると、単軟膏となる。なお、上記の脂肪油には、日本局方収載の植物油のほか、市販のサフラワー油、オリーブ油その他の植物油および牛脂その他の動物油が含まれる。

【００３９】ワセリンは、黄色ワセリン、白色ワセリンおよび親水ワセリンの３種類に分けることができる。これらのうち、黄色ワセリンは、石油から得た炭化水素類の混合物を精製したもので、エタノールに溶けにくく、水にはほとんど溶けず、エーテル、石油ベンジンまたはテレビン油に透明またはわずかに不溶分を残して溶ける。白色ワセリンは、石油から得た炭化水素類の混合物を精製したもので、ほとんどすべての薬物と変化なく配合し得るので、種々の軟膏基剤、化粧品基剤として広く用いられる。また、親水ワセリンは、日本薬局方の記載に従ってサラシミツロウとステアリルアルコールとコレステロールと白色ワセリンとを配合して調製することができる。日本薬局方の記載に従ってサラシミツロウとセスキオレイン酸ソルビタンと白色ワセリンを配合すると、白色軟膏となる。

【００４０】油脂性基剤を用いた軟膏の硬度を上げるためには、石油から得た固形の炭化水素類混合物であるパラフィンや石油から得た液状の炭化水素類の混合物である流動パラフィン等を添加すればよい。また、水溶性基剤としては、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、「ＨＰＣ」ともいう。）、マクロゴール、メチルセルロース等を挙げることができ、使用感がよいことから、カルボキシビニルポリマー、ＨＰＣ、マクロゴールを好適に使用することができる。こうした基剤用化合物は、単独で使用してもよく、２種以上を適宜選択し組み合わせて使用してもよい。こうした基剤は、軟膏の保存性その他の製剤としての性質を決定付けるものでもある。

【００４１】カルボキシビニルポリマーは、カルボキシル基をもった水溶性のビニルポリマーであり、アクリル酸を主として、これらに少量のショ糖等を配した共重合体である。Ｂ．Ｆ．グッドリッチケミカル社（B. F. Goodrich Chemical Co., Cleveland, Ohio, USA）によって開発され、濃化、分散および乳化剤として、９３４、９４０、および９４１の３つのグレードのものが市販されている。分子量は、９３４および９４０が２，０００～３，０００，０００、９４１が１，０００，０００～１，５００，０００である。ハイビスワコー（和光純薬工業（株）製）の商品名でも市販されている。

【００４２】カルボキシビニルポリマーは、高純度、均一な品質が医薬品、医薬部外品または化粧品（以下、「医薬品等」ということがある。）の製造に良好な再現性を与えること、流動性を失わずに、高度の増粘（濃化）を示すこと、１０～７０℃の温度範囲では温度の変化によって粘稠度が殆ど変わらないこと、エタノールおよびグリセリンに対して親和性が良いこと、バクテリア等による生物学的分解を受けにくいこと、適当な中和剤が用いられた場合には、広いｐＨ範囲でゲル安定性を示すこと、そして多くの医薬品等に用いられる原材料との親和性が高いといった特性を有する。マクロゴールは、酸化エチレンと水との重合体であり、下記式（VII）

【００４３】

【化８】

$$HOH_2C(CH_2OCH_2)_nCH_2OH \qquad (VII)$$

【００４４】で表される、ポリエチレングリコールの総称である。ポリエチエレングリコール４００、１５００、４０００、６０００および２００００が日本薬局方に収載されている。これらはいずれも、水、エタノール、有機溶剤に溶けやすく、４００は軟膏、錠剤の基剤、乳化剤として、１５００も医薬品等の基剤として用

いられ、4000は固形化化粧品の可塑剤または医薬品等の軟膏基剤として用いられている。マクロゴール4000と400とを半量ずつ加えて製造したものはマクロゴール軟膏と呼ばれ、水溶性の軟膏基剤として用いられている。

【0045】HPCは、木材パルプまたはリンターパルプからアルカリセルロースを得て、酸化プロピレンを作用させて粗製HPCとし、弱酸により中和した後、熱湯でゲル化精製し、乾燥、粉砕して得られる。HPCは構造中に親水基と親油基とをもち、非イオン性であるため、塩類や酸、アルカリにも安定である。水、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールを加えると、粘性の液となる。適度の界面活性があり、プロピレングリコール等との相溶性に優れるため、ローション、クリーム等に用いられる。上記の基剤のうち、カルボキシビニルポリマーを使用すると、一定の幅の分子量の化合物が選択できることから、軟膏基剤となる組成物の特性を一定にしやすいという利点がある。

【0046】また、カルボキシビニルポリマーを使用する場合には、多量に使用すると軟膏が酸性となって皮膚刺激性が出てくるため、使用量をヒドロゲル重量に対して約0．5～約2重量%とすることが好ましい。なお、HPC等の中性のものを使用する場合には、中和剤は不要であるが、酸性の水溶性高分子基剤を使用した場合には、皮膚への刺激性を極力低減させるために、後述する中和剤を他の助剤として添加することが好ましい。中性の水溶性高分子基剤は、ヒドロゲル重量に対して5～15重量%の量で使用することが好ましい。5重量%未満では水溶性高分子で形成されるヒドロゲルの硬度が低下して柔らかくなりすぎ、15重量%を超えると硬くなりすぎて塗布しにくくなるからである。約10重量%とするともっとも使用感が良い。

【0047】本発明においては、上述した油脂性基剤または水溶性基剤に、炭素数2～5の多価アルコールを加えたものを基剤として使用する。こうした炭素数2～5の多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール等の2価のアルコール、グリセリン等の3価のアルコール等を例示することができる。これらの多価アルコールは、単独で使用してもよく、2種以上を適宜組み合わせて使用してもよいが、プロピレングリコールを使用することが好ましい。プロピレングリコールは、無色透明な粘稠性の液体で、医薬品に多く用いられる有機薬品、水溶性ビタミン類、色素、香料等をよく溶かし、湿潤性がありながらも、殺菌性もある。また、医薬品等に配合するとねばっこさを残さずに皮膚を柔らげ、展性や貼着性を良くするため、軟膏基剤として好適に使用することができることによる。

【0048】（吸収促進剤）吸収促進剤は、皮膚からの主剤の吸収を高めるものをいう。本発明の製剤において、上述したような主剤と油脂性の基剤との組み合わせを用いる場合には、通常、経皮吸収製剤に使用されるものを使用することができる。例えば、尿素、チオ尿素等の尿素類、2－ピロリドン、1－メチル－2－ピロリドン、5－メチル－2－ピロリドン、1,5－ジメチルピロリドン等のピロリドン誘導体、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、カプリン酸イソプロピル、カプロン酸イソプロピル等の脂肪酸エステル、l－メントール、ローズマリー油、カルダモン油、バジル油、ユーカリ油、スペアミント油、ラベンダー油、イランイラン油、サンダルウッド油等に代表される、モノ、セスキ、またはジテルペン等のテルペンを含有する精油類、エイゾンおよびその類縁体、シクロデキストリン、並びにチオグリコール酸カルシウム等を挙げることができる。主剤と油脂性基剤との皮膚透過性と、これらとの相溶性等を勘案して適宜選択すればよい。

【0049】また、水溶性の主剤と水溶性基剤との組み合わせを使用する場合には、上述のテルペンと、炭素数2または3のアルコールとからなるものを使用することが主剤の経皮吸収を適度に高める点で好ましい。炭素数10のテルペン化合物の集合であるモノテルペンとしては、例えば、ミルセン、リモネン、カンフェン等の炭化水素類、シトロネロール、ゲラニオール、メントール等のアルコール類、シトラール、ペリアルデヒド等のアルデヒド類、メントン、ヨノン等のケトン類、およびシネオール等が挙げられる。また、炭素数15のテルペン化合物の集合であるセスキテルペンとしては、ビサボレン、ジンギベレン等の炭化水素類、ファルネソール、オイデスモール、セドロール等のアルコール類、シベロン等のケトン類、その他ヒノキ酸等を挙げることができる。

【0050】炭素数20のテルペン化合物の集合であるジテルペンとしては、レチノール、フィトール、等のアルコール類、その他アビエチン酸、ピマル酸、マノイルオキシド等を挙げることができる。上述の主剤と油脂性の基剤とを組み合わせた場合には、必要に応じて、例えば、l－メントール、ローズマリー油、サンダルウッド油等と、炭素数2または3のアルコールを組み合わせて使用することが好ましい。具体的には、エタノールとl－メントール、1,3－ブチレングリコールとl－メントール、エタノールとl－メントールとローズマリー油、エタノールとl－メントールとラベンダー油、エタノールとl－メントールとサンダルウッド油等を好適に使用することができる。なお、油脂性基剤の皮膚透過性に応じて、吸収促進剤を添加するか否かを判断すればよい。

【0051】また、水溶性基剤と組み合わせた場合には、炭素数2または3のアルコールとd－リモネンまたはl－メントールとを組み合わせて使用することが好ましい。これらを使用すると、主剤の吸収促進効果が高くなること、また、清涼感があるため患者が使用するに際

しても受け入れやすいという利点がある。上記のようなテルペン類の量は、製剤の総重量に対して、約1～約5重量%とすることが吸収促進効果の面で好ましい。約1重量%未満では、主剤の吸収促進効果および清涼感ともに不充分であり、約5重量%を超えると皮膚に対して刺激性が出てくることによる。約1～約3重量%とすることが好ましく、約2重量%とすることが、主剤の吸収増強効果と十分な清涼感が得られるという点でさらに好ましい。

【0052】また、ここで使用する炭素数2または3のアルコールとしては、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等を挙げることができるが、吸収促進作用の面からエタノールが好ましく、組成物の総重量に対して5～59重量%の量で使用することができる。エタノール濃度が5重量%未満では主剤の吸収が不充分であり、59重量%を超えると皮膚に対して非常に大きなダメージを与える。したがって、エタノール濃度は10～50重量%とすることが好ましく、皮膚からの主剤の吸収率の上からは約20～約40重量%とすることがさらに好ましい。

【0053】本発明の製剤において、上述のテルペンとエタノールとを組み合わせて使用する場合には、製剤中に配合するそれらの量は、以下のようにして決定する。ここでは、エタノールとl-メントールの組み合わせを例にとって説明する。具体的には、ある濃度のエタノールとl-メントールとの組み合わせを用いて、分配パラメータであるK'値の上昇を観察する。まず、ある濃度のエタノールとl-メントールとの組み合わせを選択して、そのK'値を測定する。ついで、エタノールの濃度を高めていくとK'値は上昇していくが、ある濃度を超えるとK'値は上昇しなくなる。このことに基づいて、K'値の上昇が見られた組み合わせの中から、レボドパのドナー溶液から皮膚への分配率を考慮して、エタノール濃度とテルペン濃度の組み合わせを選択する。

【0054】例えば、20重量%エタノールと1～5重量%のl-メントールとの混合液、40重量%エタノールと1～5重量%のl-メントール、50重量%のエタノールと1～5重量%のl-メントールの混合液という組み合わせを比較したときに、20重量%のエタノールと1～5重量%のl-メントールの組み合わせで得られたK'値よりも、40重量%のエタノールと1～5重量%のl-メントールの組み合わせで得られたK'値が高くなっていたが、50重量%のエタノールとの組み合わせではK'値に上昇が見られなかったとする。この場合には、40重量%以下のエタノールと1～5重量%のl-メントールとの組み合わせが好ましいということになる。

【0055】本発明において使用する助剤は、上述ように、酸性の水溶性基剤を用いた場合にはその中和に使用する中和剤と水とからなる。例えば、上述のカルボキシビニルポリマーを使用した場合には、助剤は、炭素数4～8のジアルキルエタノールアミンおよび炭素数2～8のアジピン酸ジアルキルからなる群から選ばれる、少なくとも1種以上の化合物と水とを含むことが好ましい。炭素数4～8のジアルキルエタノールアミンとしては、ジエチルエタノールアミン、ジプロピルエタノールアミン、ジイソプロピルエタノールアミン、ジブチルエタノールアミン、ジイソブチルエタノールアミン等を例示することができる。

【0056】また、炭素数2～8のアジピン酸ジアルキルとしては、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジブチル等を例示することができる。上記の化合物は、ジイソプロピルエタノールアミンを約0．5～約2重量%、アジピン酸ジイソプロピルを約1～約4重量%として使用することが、カルボキシビニルポリマーの酸性を中和すること、および使用感が良く、肌になめらかであることから好ましい。さらに好ましくは、ジイソプロピルエタノールアミンを約1重量%、アジピン酸ジイソプロピルを約2重量%で使用する。

【0057】本発明の二層型経皮吸収製剤の基剤等含有シートでは、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチエレン、ポリプロピレン、ポリエステル、アセテート、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸メチル、またはこれらを構成するモノマーの共重合体、シリコーン薄膜およびポリビニルピロリドン架橋物、キチン、キトサン、豚皮、および人工皮膚からなる群から選ばれる素材で形成されたシート、および上述した布帛等を、ヒドロゲルを担持する基材として使用することができる。具体的には、クリアテープ（タイプCR-4：住友3M（株）製）等を挙げることができる。基材として布帛を用いた場合には、後述する被覆用シートで基剤等含有シートを被覆すると基剤等の乾燥を防止することができる。また、クリアテープ等のプラスチックフィルムをヒドロゲル含有シートの基材とすると、こうした基材が被覆用シートを兼ねることができる。

【0058】本発明の製剤は、主剤含有シート中に製剤の総重量に対して約0．5～10重量%の主剤を含み、基剤等含有シート中に0．5～25重量%の基剤、10～55重量%の吸収促進剤、および他の助剤を全体を100重量%とするに足る量含有してなるものである。ここで、基剤、吸収促進剤、主剤、および他の助剤は上述した通りである。まず、基剤等含有シートの作製を、基剤として水溶性基剤（カルボキシビニルポリマー）を、吸収促進剤としてl-メントールとエタノールとを使用して行う場合を例にとって説明する。

【0059】水溶性基剤を用いた場合には、基剤等含有シートはヒドロゲル等含有シートとなる。ここで上述した基材上に展延するヒドロゲルは、ヒドロゲル重量の0．5～15重量%の水溶性基剤と、10～45重量%

BNSDOCID: <JP 2002097137A >

の皮膚吸収増強剤と、残部を加えて１００重量％となる量の他の助剤とからなるものである。まず、所定量のカルボキシビニルポリマーを所定量の蒸留水と混和し、一昼夜放置する。水分を吸収してゲル状となったら、適量のプロピレングリコールとジイソプロピルエタノールアミンとアジピン酸ジイソプロピルとを混和する。

【００６０】吸収促進剤として、所定量のｌ－メントールを含むエタノールをここに加えて混和し、ついで水を加えて再度混和して表示量となるようにする。こうして得られた基剤等を上述した基材上に展延して、ヒドロゲル含有シートを作製する。なお、ヒドロゲル含有シートの基材は、主剤の吸収を効率よく行うために、主剤含有シートよりも一回り大きくしておくことが好ましい。

【００６１】次に、主剤含有シートを、主剤としてＬ－ｄｏｐａブチルエステルを使用して作製する場合を例にとって説明する。所定量のＬ－ｄｏｐａブチルエステルをエタノールに溶解し、この溶解液の一定量を容器にとって、上記の主剤含有シート用の基材にこの液を含浸させる。主剤を含浸させた基材を減圧下に置き、溶媒を留去して乾燥させ、主剤含有シートとする。上記のヒドロゲル含有シートと主剤含有シートとは、使用まで別々に遮光して保存する。

【００６２】なお、本発明の二層型経皮吸収製剤は、被覆用シートをさらに含んでもよい。この被覆用シートは、ヒドロゲル成分の揮発を防ぐために使用するものであるから、上述した主剤含有シートとヒドロゲル含有シートとを完全にカバーする大きさを有し、保湿性が高いものであることが好ましいが、こうした性質を備えるものであれば特に限定されない。水分を通さない素材でできているものであることがさらに好ましい。また、被覆用シートは、その周囲を皮膚に接触させて使用するものであるため、皮膚に対する刺激性の少ない粘着剤を塗布したものであることが好ましい。また、空気は通すが、水分を通さない素材からなるものであることが好ましい。

【００６３】被覆用シートの厚みは特に限定されないが、臨床で使用する場合には、追従性の良さと適用部位の拡大を考慮して、薄く、伸縮性のよいものであることが好ましい。紙および布帛を除いて上述した基材を被覆用シートとして使用することができ、さらに、ゴアテックス（登録商標、ジャパンゴアテックス（株））、エントラント（登録商標、東レ（株）、シンパテックス（登録商標、Sympatex Technologies GmbH）等も好適に使用することができる。

【００６４】上記のような素材で製造されたシートは、その片面に皮膚への刺激性の少ない粘着剤等、例えば、アクリル系粘着剤、を塗布したものであることが好ましい。なお、上述したヒドロゲル含有シートは、後述するヒドロゲルを担持し、このヒドロゲルによって主剤の皮膚への移行を確保するという役割を有するが、上記の被覆用シートの上にヒドロゲル層を形成して、ヒドロゲル含有シートとすることもできる。被覆用シートの上にヒドロゲル層を形成した場合には、上述した被覆用シート上に、後述するヒドロゲルを均一に展延すればよい。

【００６５】以上のようにして作製した本発明の二層型経皮吸収製剤のうち、最初に主剤含有シートを図１に示すように患者の適用部位に貼付する。その上にヒドロゲル含有シートを、ヒドロゲルが主剤含有シートの基材と直接接触するように重ねる。この場合に、ヒドロゲル含有シートの基材として上述の被覆用シートの基材としても使用できる基材を使用した場合には、これら二つの層を重ねればよい。被覆用シート基材を使用しなかった場合には、これら二層の上に、これらを完全に覆うことのできる大きさの被覆用シートを重ねて使用することにより、経皮吸収効果を一層高めることができる。なお、本発明の二層型経皮吸収製剤は、基材の大きさを適宜変更することができるとともに、主剤の含有量も適宜調節することができるので、適用部位は特に限定されない。例えば、腕、掌、脚、足、背中、首等、任意の部位に貼付することができる。

【００６６】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

（実施例１）実験動物および試薬

（１）実験動物

体重３００±１０ｇのウィスター系雄性ラット（埼玉実験動物（株））を普通ケージで馴化飼育し、試験前は、水および標準固形飼料（ＣＥ－２、日本クレア（株））を自由摂取させた。薬物投与群および対象群ともに１群７匹で使用した。

【００６７】（２）試薬

ＨＰＣ－Ｈ（ヒドロキシプロピルセルロース）、o,o'-ビス（2-アミノエチル）エチレングリコール-N,N,N',N'-四酢酸（o,o'-bis(2-aminoethyl)ethyleneglycol-N,N,N',N'-tetraacetic acid、以下、「ＥＧＴＡ」と略すことがある。）およびハイビスワコー１０５、還元型グルタチオン（以下、「ＧＳＨ」と略す。）、ジイソプロピルエタノールアミン、アジピン酸ジイソプロピル、ｄ－リモネンおよびｌ－メントール、エタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、塩酸、過塩素酸、無水１－ブタノール、無水１－オクタノール、無水１－ドデカノール、１－オクタンスルホン酸、塩化ナトリウム、水酸化アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸２ナトリウム（以下、「ＥＤＴＡ－２Ｎａ」と略すことがある。）、リン酸二水素ナトリウム、トリスヒドロキシアンモニアアミノメタン（以下、「Ｔｒｉｓ」または「トリス」と略すことがある。）、テトラメチルシラン（以下、「ＴＭＳ」と略すことがある。）は、いずれも和光純薬工業（株）より購入した。

ISDOCID <JP_____2002097137A_I_>

【００６８】レボドパ（L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン）、ドパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン、およびプロピレングリコールは、いずれもシグマ（Ｓｉｇｍａ）社より購入した。また、カルボキシビニルポリマー（９３４、B. F. Goodrich Chemical Co., Cleveland, Ohio, USA）、ワイパーシート（タイプＣＲ－４、日本キンバリークラーク（株）製）は以上のものを使用した。また、α－クロラロース、ウレタン、およびジヒドロキシベンジルアミン（以下、「ＤＨＢＡ」と略すことがある。）はシグマ社より購入した。重水素化メタノール、重水素化クロロホルムは関東化学（株）より購入した。精製水は大塚製薬（株）より、アルミナ粒子は和光純薬工業（株）より購入した。

【００６９】（実施例２）Ｌ－ｄｏｐａアルキルエステルの合成および物性検討

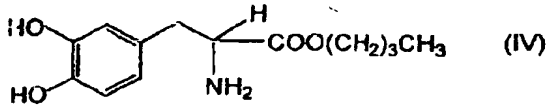
（１）Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの合成

Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルは、ボーガンらの方法（Vaughan, J. R. Jr., Joyce, A. E., J. Am. Chem. Soc., 75, 5556－5560(1953)）に従って、以下のように合成した。まず、７．９ｇのＬ－ｄｏｐａを１２０ｍＬの無水１－ブタノールに懸濁した。懸濁液を１時間塩酸で飽和させ、還流下に１時間加熱した。懸濁液中の溶媒を減圧下に留去した。油状の残渣を３００ｍＬの水に溶解し、水酸化アンモニウム水溶液で塩基性化した。無色の結晶が析出するまでこの溶液を静置し、析出した結晶を沪別して集めた。集めた結晶を酢酸エチルから再結晶させ、以下の条件でＮＭＲで純度を測定したところ、結晶の純度は９９％以上であった。

【００７０】＜ＮＭＲの測定条件＞ラムダ２７０（ＪＮＭ－ＬＡ２７０（日本電子（株）製））を用いて、室温にて測定した。溶媒としては、重水素メタノールを２％含有する重水素化クロロホルムを使用し、内部標準物質にはＴＭＳを用いた。得られたＬ－ｄｏｐａブチルエステルの化学式（IV）を以下に示す。

【００７１】

【化９】



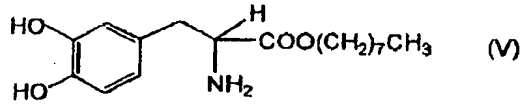
(IV)

【００７２】（２）Ｌ－ｄｏｐａオクチルエステルおよびドデシルエステルの合成

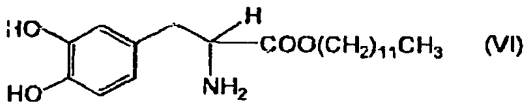
Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの合成の際に使用した無水１－ブタノールを、無水１－オクタノールまたは無水１－ドデカノールに代えた以外は、Ｌ　ｄｏｐａブチルエステルの合成と同様にして、Ｌ－ｄｏｐａオクチルエステルおよびＬ－ｄｏｐａドデシルエステルを合成した。得られたこれらのエステルの純度は、ＮＭＲで測定したときに、いずれも９９％以上であった。ＮＭＲの測定条件もＬ－ｄｏｐａブチルエステルの測定と同じとした。得られたＬ－ｄｏｐａオクチルエステルおよびドデシルエステルの化学式（VおよびVI）を以下に示す。

【００７３】

【化１０】



(V)



(VI)

【００７４】（３）Ｌ－ｄｏｐａブチルエステル、オクチルエステルおよびドデシルエステルの物性値の測定

上記のようにして得られた各Ｌ－ｄｏｐａエステルの分子量、“ｌｏｇ　Ｐ”および融点を表１に示す。“ｌｏｇ　Ｐ”はオクタノール／水間の分配係数の対数値に相当するが、クリッペンのフラグメンテーション法(Crippen's fragmentation : J. Chem. Inf. Comput. Sci., 27, 21(1987))により求めた。融点は、柳本（株）製の柳本微量融点測定装置（Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus）を用いて測定した。結果を表１に示す。

【００７５】

【表１】

物性値		エステル部分（R'）の置換基		
		ブチル	オクチル	ドデシル
分子量		263.29	309.19	365.26
ｌｏｇ　Ｐ		1.50	3.17	4.84
融点	(℃)	323.22	368.30	413.38
	(K)	596.22	641.30	686.38

【００７６】表１に示したように、いずれのエステルも“ｌｏｇ　Ｐ”が高く、脂溶性が高いことが明らかになった。また、これらの化合物はいずれもエタノールに可溶であった。

【００７７】（実施例３）吸収促進剤の検討

（１）吸収促進剤の組成の検討

皮膚吸収促進剤として最適なアルコール濃度を選択するために、主剤をＬ－ｄｏｐａとした一層型の経皮吸収型

ヒドロゲルを下記のように調製し、基材上に1gずつ展延した。L-dopa、カルボキシビニルポリマー、プロピレングリコール、ジイソプロピルエタノールアミン、アジピン酸ジイソプロピル、d-リモネンおよびl-メントール、エタノール、蒸留水は上述したものを使用した。

【0078】1gのカルボキシビニルポリマーを約30mLの蒸留水と混和し、一昼夜放置し、水分を吸収してゲル状となったところで、10gのプロピレングリコールと1gのジイソプロピルエタノールアミン、2gのアジピン酸ジイソプロピルとをここに混和した。以下の①～⑮のいずれかの組成の吸収促進剤をこれらに添加して混和した。なお、①～⑮に示す濃度はいずれも終濃度である。

【0079】①2重量%のl-メントールを含む10重量%のエタノール溶液

②2重量%のl-メントールを含む20重量%のエタノール溶液

③2重量%のl-メントールを含む30重量%のエタノール溶液

④2重量%のl-メントールを含む40重量%のエタノール溶液

⑤2重量%のd-リモネンを含む10重量%のエタノール溶液

⑥2重量%のd-リモネンを含む20重量%のエタノール溶液

⑦2重量%のd-リモネンを含む30重量%のエタノール溶液

⑧2重量%のd-リモネンを含む40重量%のエタノール溶液

また、このデータを下記数式（1）～（3）に従って処理し、パラメータ解析を行った。

【0080】

【数1】

$$Q_t = A \cdot K' \cdot C_0 \left[D' \cdot t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp(-D' n^2 \pi^2 t) \right] \cdots (1)$$

【0081】

$$D' = D / L^2 \quad \cdots (2)$$

$$K' = KL \quad \cdots (3)$$

【0082】数式（1）～（3）中、Dは拡散定数、Lは膜の有効拡散長、Kは膜とドナー相との間の透過物の分配係数、Q_tは時刻tにおいてレシーバー液中に存在する透過物の蓄積量、Aは適量範囲、C_0はドナー相中のL-dopaの溶解度をそれぞれ表す。得られたL-dopaの拡散係数と分配パラメータに対するドナー液の影響を表2に示す。

【0083】

【表2】

ドナー溶液の組成	D'（h^{-1}）	K'（cm）
水	0.011±0.006	0.087±0.029
20%エタノール+2%l-メントール	0.033±0.017	0.123±0.095
40%エタノール+2%l-メントール	0.144±0.054	0.149±0.034

【0084】図2に示すように、経時変化を調べたところ、40%のエタノールを含有する場合に、L-dopaの皮膚透過量が大幅に高くなっていることが明らかになった。また、エタノール濃度が上がるにつれてレシーバーセル中に蓄積されたL-dopa濃度は高くなることが判明した。また、一方、表2に示すK'値を比較すると、20%エタノールとl-メントールを組み合わせた場合には、後者のK'値が大きく向上していた。これに対し、40%エタノールと2%l-メントールとを組み合わせた場合には、上記20%エタノールの場合と比べて、K'の値はわずかに上昇したにすぎなかった。以上より、皮膚吸収増強剤中のエタノール濃度の上限は40%とすることが好ましいと考えられた。このため、以下の実験で使用するエタノール濃度は40重量%に設定した。

【0085】（2）in vitroにおける吸収促進剤の効果の検討

上記実施例2（1）で調製した吸収促進剤を使用した場合の効果を、in vitroにおけるL-dopaの透過量を指標として以下のように測定した。ラットの腹部の毛を電気バリカンで刈り、毛を刈った部分の皮膚全厚を摘出し、透過膜として使用した。ウォータージャケットを備えた2チャンバー拡散セル（有効拡散面積0.785cm^2、各半セル体積3.0mL）を使用した。水、20%（V/V）のエタノールと2%（W/V）のl-メントールを含む水溶液、40%（V/V）のエタノールと2%（W/V）のl-メントールを含む水溶液にL-dopaを過剰量で懸濁し、ドナーセル中に上記3種類の液を入れ、リン酸緩衝生理食塩水（pH7.4）でレシーバーセルを満たした。いずれのセルも40℃に暖め、マグネチックスターラーでセル中の懸濁液を撹拌した。

【0086】L-dopa懸濁液をドナーセルに入れた後、0分、30分、60分、180分の時点で、レシーバーセルから0.5mLずつ分析用試料を抜き取り、抜き出す度に等容のリン酸緩衝生理食塩水をレシーバーセルに加えた。抜き取った各試料を、検出器としてECD

SDOCID: <JP 2002097137A >

を使用するHPLCで分析し、レシーバーセル中のL-dopa濃度を定量した。

【0087】<HPLC条件>

カラム：Mightysil RP-18（粒子径5μm、内径4mm×250mm、関東化学（株））

移動相：12%アセトニトリル-10mM NaH_2PO_4、0.01mM EDTA（pH3.1）

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

検出器：ECD、+0.7V

【0088】（実施例4）in vitroにおけるL-dopaブチルエステルの皮膚透過性の検討（1）試料および方法

in vitroにおけるL-dopaブチルエステルの皮膚透過性は、先にオハラらが報告した方法によって行った（Ohara, N., Takayama, K., Machida, Y and Nagai, T. Int. J. Pharm. 105, 31-38: 1994）。すなわち、ラットの腹部をあらかじめ電気バリカンで毛刈りし、その部分の皮膚を全厚で切り出した。この切り出した皮膚を透過膜とし、ウォータージャケット付きの2-チャンバー拡散セル（有効拡散面積0.785cm^2；各半セル体積3mL）を使用した。L-dopaブチルエステルを、表3に示す溶液に過剰量で懸濁した（6.42g/dL：L-dopa当量として5.00g/dL）。

【0089】

【表3】

溶液番号	組成
1	水
2	20重量%（V/V）のEtOH+2%（W/V）のl-メントール
3	40重量%（V/V）のEtOH+2%（W/V）のl-メントール

【0090】これら3種類の溶液に懸濁したL-dopaブチルエステルをドナーセル中に入れ、レシーバーセルをリン酸緩衝生理食塩水（pH7.4）で満たした。両方のセルを40℃に暖め、マグネチックスターラーで撹拌した。L-dopaブチルエステルの懸濁液をセルに入れ、0分（投入前）、30分、60分、120分および180分の時点でレシーバーセルから1mLの液を抜き取った。その後、等容のリン酸緩衝生理食塩水をレシーバーセルに補充した。L-dopaブチルエステルのデータと比較するために、L-dopaを過剰量（5.00g/dL）で40%エタノールと2%l-メントールを含有する溶液に懸濁し、上記と同じ時点でレシーバーセルから1mLの液を抜き取り、等容のリン酸緩衝生理食塩水をレシーバーセルに補充した。以上のようにして試料を集めた。

【0091】（2）試料の分析

上記（1）で集めた試料を、L-dopaの定量用には過塩素酸で除タンパクおよび希釈を行い（過塩素酸の最終濃度＝0.2M）、また、L-dopaブチルエステルの定量用にはメタノールで除タンパクおよび希釈を行った。10,000×gで10分間、4℃にて遠心した後に、上清を以下のHPLC条件で分析した。

<L-dopaブチルエステル分析用HPLC条件>

カラム：Mightysil RP-18（粒子径5μm、内径4mm×250mm、関東化学（株））

移動相：12%アセトニトリル-10mmol L NaH_2PO_4/0.01mmol/L EDTA（pH3.1）

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

検出器：+0.4V

このHPLC系におけるL-dopaブチルエステル標品の保持時間は22.2分であった。

【0092】<L-dopa分析用HPLC条件>

カラム：Wakosil II 5C18HG（粒径5μm、4.6mm×25cm、和光純薬工業（株））

移動相：100mmol/L NaH_2PO_4-0.01mmol/L EDTA-2Na-100mg/L 1-オクタンスルホン酸（関東化学（株）製）（pH3.5）

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

ECD電圧：+0.7V

サンプル注入量：100μL

【0093】（3）結果

皮膚を透過してレシーバーセル中に移行したL-dopaブチルエステルの蓄積量とL-dopaブチルエステルに由来するL-dopaの量とを以上のようにして定量した。皮膚を透過してレシーバーセル中に移行したL-dopaブチルエステルの蓄積量（μg/mL）の経時変化（実験期間（分））を図2に、また、L-dopaブチルエステルに由来するL-dopaの蓄積量（μg/mL）の経時変化（実験期間（分））を図3にそれぞれ示す。図2および3には、各測定時点における平均値±S.E.M.（n=5）を示した。

【0094】レシーバーセル中のL-dopaブチルエステルとL-dopaの蓄積量は、水に懸濁した場合にはほとんど上昇しなかった。20%エタノールと2%l-メントールとを含有する溶液にL-dopaブチルエステルを懸濁した場合には、レシーバーセル中のL-dopaブチルエステル濃度およびL-dopa濃度がこれらを使用しない場合と比較して上昇することが示され

た。また、エタノール濃度を40%に上げると、これらのレシーバーセル中の濃度はさらに高くなった（図2）。一方、エタノールとl-メントールを含有する溶液に懸濁した場合には、蓄積量は時間の経過とともに上昇した。L-dopaブチルエステルの懸濁液を使用した場合には、試験開始後180分の時点におけるL-dopaの蓄積量は、40%EtOHと2%l-メントールとを含有する懸濁液では8.28±2.10μg/mLであり、20%EtOHと2%l-メントールとを含有する懸濁液でも上昇していた（図3）。

【0095】40%エタノールと2%l-メントールとを含有する溶液中にL-dopaブチルエステルを懸濁すると、180分の時点においても、透過したL-dopaブチルエステルの95%は未変化体のままであり、5%がL-dopaに変換されていることが示された。L-dopaブチルエステルおよびL-dopaの蓄積量の総計は、L-dopa当量として計算した（図4参照）。このことから、エタノール濃度を40%に上げると、ドナーセル中で懸濁されたL-dopaブチルエステルは、さらに皮膚を透過してレシーバーセル中に移行することが示された。L-dopaまたはL-dopaブチルエステルのいずれかを40%エタノールと2%l-メントールとを含む溶液に懸濁したときは、L-dopaブチルエステルの透過効率はL-dopaの透過効率よりも約7倍高いことが示された。

【0096】（実施例4）二層型経皮吸収製剤用各シートの作製および安定性試験

（1）二層型経皮吸収製剤用各シートの作製

（1-1）L-dopa含有シートの作製

L-dopa含有シートは、以下のようにして作製した。レボドパを100mg/mLの濃度で、秤量皿中にて、5mol/Lの塩酸に溶解した。この塩酸溶液を2mLとり、約1.3cmの長方形に切断したワイバーシート（タイプCR-4、日本キンバリークラーク（株）製）をこの中に含浸させ、-25℃のフリーザー内において凍結させた後にデシケーター中に移し、デシケーター内の空気をアスピレーターで吸引して約2時間凍結乾燥させ、L-dopa含有シートを作製した。

【0097】（1-2）L-dopaブチルエステル含有シートの作製

L-dopaブチルエステル含有シートは、以下のようにして作製した。実施例2で合成したL-dopaブチルエステルを100mg/mLの濃度でエタノールに溶解した以外は、上記（1）と同様にしてL-dopaブチルエステル含有シートを作製した。

【0098】（1-3）ヒドロゲル含有シートの作製

カルボキシビニルポリマー、プロピレングリコール、ジイソプロピルエタノールアミン、アジピン酸ジイソプロピル、d-リモネンおよびl-メントール、エタノール、蒸留水は上述したものを使用した。カルボキシビニルポリマー1gを約30mLの蒸留水と混和し、一昼夜放置し、水分を吸収してゲル状となったところで、10mLのプロピレングリコールと1gのジイソプロピルエタノールアミン、2mLのアジピン酸ジイソプロピルとをここに混和した。ついで、水を加えて再度混和してメントール、リモネン、エタノールの濃度が上記の終濃度となるようにし、クリアテープ上に1gを延ばしてヒドロゲル含有シートを作製した。ヒドロゲルの組成は、表4に示す通りである。

【0099】

【表4】

ヒドロゲル含有シートの組成		製造例番号			
		1	2	3	4
水溶性高分子基剤	カルボキシビニルポリマー	1	1	0	0
	HPC-H	0	0	10	10
吸収促進剤	プロピレングリコール	10	10	10	10
	l-メントール	0	2	0	2
	d-リモネン	2	0	2	0
	エタノール	40	40	40	40
	水	44	44	38	38
助剤	ジイソプロピルエタノールアミン	1	1	0	0
	アジピン酸ジイソプロピル	2	2	0	0
合計		100	100	100	100

【0100】（2）L-dopa含有シートおよびL-dopaブチルエステル含有シートの安定性試験

（2-1）L-dopa含有シート中のL-dopa含量の検討

実施例4で製造したL-dopa含有シートおよびL-dopaブチルエステル含有シート、および比較用シートを各28枚ずつ、遮光箱に入れて、室温で保持し、0週、2週、6週および12週後に7枚ずつとり、シート中の各化合物の含量の変化を検討した。L-dopa含有シート7枚を1枚ずつ0.2mol/L濃度の過塩素酸100mL中に入れて分析用の7検体とし、マグネチックスターラーを用いてこれらの溶液を1時間撹拌してシートからL-dopaを浸出させた。10,000×gで、10分間、4℃にて遠心し、上清を分析用試料とした。

【0101】実施例4（2）で調製したL-dopaブ

チルエステル含有シート7枚を、過塩素酸に代えてエタノールを用いる以外は上記のL-dopa含有シートの場合と同様に処理して、分析用試料とした。これらの試料を、ECDを用いて、上述のHPLC条件により定量した。製造当日におけるL-dopa含有シート中のL-dopaの含量は、185.1±3.4mg/シート(n=7)であり、L-dopaブチルエステルの含量は72.1±6.2mg/シートであった。L-dopaブチルエステル含有シート中のL-dopaブチルエステル含量は、L-dopa当量では57.9mgに相当し、L-dopa含有シート中のL-dopa含有量の約1/3となった。

【0102】図5に示すように、シート調製12週後のL-dopa含有シート中のL-dopa含量は調製当日(0週)の95.3%、L-dopaブチルエステル含有シート中のL-dopaブチルエステル含量は96.2%であり、含量の変化は認められなかった。以上の結果から、L-dopa含有ヒドロゲルシートおよびL-dopaブチルエステルは、遮光箱中にて室温で維持した場合には、いずれも少なくとも12週間は安定であることが示された。

【0103】(2-3)各シートの色調の変化

実施例4で製造したL-dopa含有シートおよびL-dopaブチルエステル含有シート、およびヒドロゲル含有シートを各40枚ずつ、遮光箱に入れて、室温で保持し、0週、2週、6週および12週後におけるシートの変色を肉眼で観察した。シートの色は全観察期間を通して白色のままであった(表5)。このことから、シート中のL-dopaまたはL-dopaブチルエステルは、遮光し室温にて保存した場合には、少なくとも12週間は安定であることが示された。

【0104】

【表5】

製剤の種類	主剤	保存期間(週)			
		0	2	6	12
二層型製剤	L-dopa	白色	白色	白色	白色
	L-dopa ブチルエステル	白色	白色	白色	白色

【0105】(実施例5)in vivoにおけるL-dopaブチルエステルの経皮吸収の検討

(1)ラットへの投与

21匹のウィスター系雄性ラットを1群7匹ずつ3群に分けてエーテル麻酔し、左頸静脈に0.2mol/LのEGTAを溶解した生理食塩水を満たしたポリエチレンチューブ(PE-50)をカニューレーションした。この経路を介して、生理食塩水を0.1mg/kg体重/分で持続注入し、深麻酔と固定のためにウレタン(500mg/kg体重)とα-クロラロース(70mg/kg体重)とを投与した。ついで、自由呼吸の確保のために挿管した。

【0106】ラットの腹部の毛を電気バリカンで皮膚を傷つけないように注意して刈り、その上にレボドパ含有シートまたはL-dopaブチルエステル含有シートを貼った。その上にそれぞれヒドロゲル含有シート図1に示すように重ねた。対照群のラットには、レボドパまたはL-dopaブチルエステルを含まないシートとヒドロゲル含有シートとを適用する以外は、上記の薬物投与群と同様に処理した。採血の30分前に、ラットの左大腿部動脈に、0.2mol/LのEGTAを含むリン酸緩衝生理食塩水を満たしたポリエチレンチューブ(PE-50)をカニューレーションした。

【0107】レボドパ含有シートまたはL-dopaブチルエステル含有シートを上記のように腹部皮膚に貼着する前(0分)、貼着後30分、60分、および180分の各時点で1mLずつ採血した。採血した血液は、0.2mol/LのEGTAと0.2mol/Lの還元型グルタチオンとを含む40μLの溶液を入れ、氷中においたチューブに集めた(Eriksson and Persson, 1982)。失血によって誘導されるアミンの生理学的な濃度変化を避けるために、採血量は2mL以内とした。

【0108】(2)血漿中の薬物濃度の定量

L-dopaおよびカテコールアミンの血漿中濃度を測定するために、エリクソンらの方法(Eriksson and Persson, J. Chromatogr., 228:143-154(1982))に従って、精製アルミナを用いて前処理を行った。

(2-1)アルミナの精製

アルミナは以下のようにして精製した。100gのアルミナを2mol/Lの過塩素酸500mLを含むビーカーに加え、95℃で加熱しながら45分間、羽根付きスターラーで激しく撹拌し、微細分を含む上清を捨てた。沈殿物を、95℃の2mol/Lの過塩素酸500mLで再度15分間処理し、微細物を含む上清を捨て、500・250mmのガラスカラムに沈殿物を移し代えた。溶出液のpHが3.5になるまでカラムを水洗し、アルミナをビーカーに移し、120℃で1時間、ついで200℃で2時間加熱し、デシケーター中に乾燥状態で保存した。

【0109】(2-2)血漿の前処理

次いで、エリクソンらの方法に基づいて、血漿を以下のように処理した。20μLのEGTA(抗凝固剤)と0.2mol/LのGSH(抗酸化剤)とを含む冷却した試験管中に血液を採取した。この試験管を4℃にて、

１，０００・ｇで５分間遠心し、血漿を分離して分析まで－８０℃で保存した。容量４ｍＬの遠心管中に２ｍＬの血漿サンプルを移し、ここに５０μＬのＧＳＨ（０．０５ｍｏｌ／Ｌ）、５０μＬのＥＤＴＡ（０．３ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ７）および２０ｍｇの上記のように処理したアルミナを加えた。

【０１１０】この遠心管をボルテックスしながら、０．２ｍＬのトリスバッファー（１ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ８．６）を加え、ロータリーミキサーにかけて１０～３０分間撹拌した。０．１ｍｏｌ／Ｌのカテコールアミンの過塩素酸溶液をストック溶液として、これを希釈して、２ｐｍｏｌ／Ｌおよび２０ｐｍｏｌ／Ｌのカテコールアミンとし、対照として使用した。いずれのサンプルにも内部標準としてＤＨＢＡを添加した。

【０１１１】遠心管の内壁に付着しているアルミナ粒子を振盪によって管の底に落とし、上清を捨てた。ＥＤＴＡ溶液（３ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ７）とともに数秒間混合し、アルミナを洗浄した。この操作を３回繰り返した。次いで、１，７００・ｇで１０分間、４℃にて遠心し、余分な液を捨てた。１５０μＬの過塩素酸（０．２ｍｏｌ／Ｌ）で１分間ボルテックスしてアルミナから、レボドパ、ドパミン、ノルエピネフリン、およびエピネフリン等を溶出させた。以上のようにアルミナから遊離させた各化合物を、スドウらの方法（Sudo etal.,Biol. Pharm. Bull. 18(4)610 - 614(1995)）に従って、逆相ＨＰＬＣ法によって電気化学的に定量した。ＨＰＬＣ条件は上述の通りである。

【０１１２】（３）経皮吸収後の血中Ｌ－ｄｏｐａレベルの検討

１群７匹のラットの血中Ｌ－ｄｏｐａレベルを平均値±Ｓ．Ｅ．Ｍ．で表し、ボンフェローニ法によって対照群と薬物投与群との群間の有意差を求めた。ｐ値が０．０５未満である場合を有意差ありとした。結果を図６に示す。図中、ａ）はｐ＜０．０５、ｂ）はｐ＜０．０１を表す。Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの投与から以下のことが明らかになった。すなわち、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの検出限界は０．８ｎｇ／ｍＬであるにもかかわらず、実験期間全体を通して、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルは血漿中では検出されなかった。また、対照群の血漿Ｌ－ｄｏｐａレベルは実験期間全体を通して０．７ｎｇ，ｍＬであった。

【０１１３】Ｌ－ｄｏｐａ含有ヒドロゲルシートにより経皮吸収をさせた場合には、血漿中のレボドパレベルは速やかに上昇して３０分でピークに達し、投与後６０分および１８０分までは約５０ｎｇ，ｍＬで一定となった。対照的に、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルを経皮吸収させると、Ｌ－ｄｏｐａレベルは投与３０分後から１８０分後まで直線的に上昇し、１８０分の時点ではＬ－ｄｏｐａを投与した場合の５倍の濃度に達していた（図６）。Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの投与量がＬ－ｄｏｐａの投与量の１．３であることを考え合わせると、これらの結果より、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの経皮吸収性はＬ－ｄｏｐａのそれに比べて数段高いことが示された。

【０１１４】（４）血漿中ドパミン濃度の検討

１群７匹のラットの血漿中ドパミンレベルを平均値±Ｓ．Ｅ．Ｍ．で表し、ボンフェローニ法によって対照群と薬物投与群との群間の有意差を求めた。ｐ値が０．０５未満である場合を有意差ありとした。結果を図７に示す。図中、ｂ）はｐ＜０．０１を表す。血漿ドパミン濃度は、対照群では実験期間全体を通して約０．３ｎｇ／ｍＬであった。Ｌ－ｄｏｐａ含有シートを用いた場合には投与後１８０分で対照群よりは高い値を示したが極めて低かった。一方、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステル含有シートを用いた場合には、投与後１８０分まで血漿中ドパミン濃度は上昇し、１８０分では１０ｎｇ／ｍＬを超えており、Ｌ－ｄｏｐａ含有シートを用いた場合の約１０倍の値を示した（図７参照）。

【０１１５】（５）血漿エピネフリンおよびノルエピネフリン濃度の検討

血漿中ドパミン濃度の測定と同様にして、対照群と薬物投与群との群間の有意差を求めた。ｐ値が０．０５未満である場合を有意差ありとした。結果を図８に示す。血漿ノルエピネフリン濃度は、実験期間を通して、対照群、Ｌ－ｄｏｐａ含有シート使用群、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステル含有シート使用群ともに有意差は認められなかった（図８）。

【０１１６】一方、血漿中エピネフリン濃度では、群間に相違が見られた。対照群では、実験期間中、約０．６ｎｇ／ｍＬで推移したにもかかわらず、Ｌ－ｄｏｐａ含有シート使用群では６０分で最高濃度に達しその後次第に低下した。また、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステル含有シート使用群では、６０分で最高濃度に達し、その後は１８０分までほとんど低下は認められなかった（図９参照）。図９中、ａ）はｐ＜０．０１を表す。以上より、ノルエピネフリンが速やかに代謝されてエピネフリンが産生されていることが示された。

【０１１７】in vitroの実験結果が示すように、Ｌ－ｄｏｐａアルキルエステルは未変化体として体内に移行する。しかし、in vivoの実験結果より、血中に移行したＬ－ｄｏｐａアルキルエステルが速やかにＬ－ｄｏｐａに代謝されていることが示されている。したがって、Ｌ－ｄｏｐａアルキルエステルは経皮吸収の際には変化はせず、そのままの形で体内に移行するが、血漿中では速やかに代謝を受けてＬ－ｄｏｐａとなることが示された。

【０１１８】

【発明の効果】本発明によれば、Ｌ－ｄｏｐａよりも脂溶性が高く、皮膚からの透過性に優れたＬ－ｄｏｐａのアルキルエステルが提供される。上記Ｌ－ｄｏｐａアル

NSDOCID <JP 2002097137A I >

キルエステルを経皮投与した場合には、血漿中で速やかにＬ－ｄｏｐａに代謝され、脳に送達されて薬理作用を発揮する。Ｌ－ｄｏｐａアルキルエステルは Ｌ－ｄｏｐａよりも皮膚透過性に優れるので、経皮吸収製剤とした場合には、より高い血中濃度を得ることが可能であり、治療に際して高い血中薬物濃度を必要とする重篤なパーキンソン病患者への適用も可能となる。なお、同程度の血中薬物濃度を得るために必要な投与量は、経口投与と比較すると１／１０以下とはるかに少なく、上述したような有害作用の起こる可能性をより低いものとすることができるので、長期間にわたる投与を安全かつ効果的に行うことができる。また、Ｌ－ｄｏｐａアルキルエステルを有効成分とする経皮吸収製剤は、製剤を調製した後、少なくとも１２週間は安定に保存することができ、臨床使用に十分耐えるものである。

【０１１９】

【図面の簡単な説明】

【図１】　本発明の二層式経皮吸収製剤を皮膚表面に適用した状態を示す図である。

【図２】　ｉｎ ｖｉｔｒｏにおいて、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの懸濁液を用いたときのＬ－ｄｏｐａブチルエステルの蓄積量（皮膚透過量）を示す図である。

【図３】　ｉｎ ｖｉｔｒｏにおいて、Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルの懸濁液を用いたときのＬ－ｄｏｐａの蓄積量の経時変化を示す図である。

【図４】　Ｌ－ｄｏｐａブチルエステルとＬ－ｄｏｐａの蓄積量をＬ－ｄｏｐａ当量で比較した結果を示す図である。

【図５】　Ｌ－ｄｏｐａまたは Ｌ－ｄｏｐａブチルエステル含有シート中の各化合物の安定性を示す図である。

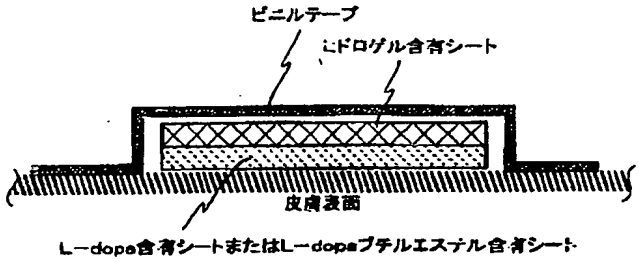
【図６】　Ｌ－ｄｏｐａおよびＬ－ｄｏｐａブチルエステルを経皮吸収させたときの血漿中Ｌ－ｄｏｐａ濃度の経時変化を示す図である。

【図７】　Ｌ－ｄｏｐａおよびＬ－ｄｏｐａブチルエステルを経皮吸収させたときの血漿中ドパミン濃度の経時変化を示す図である。

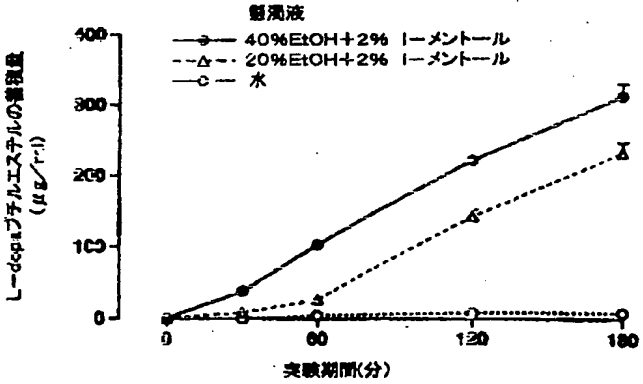
【図８】　Ｌ－ｄｏｐａおよびＬ－ｄｏｐａブチルエステルを経皮吸収させたときの血漿中ノルエピネフリン濃度の経時変化を示す図である。

【図９】　Ｌ－ｄｏｐａおよびＬ－ｄｏｐａブチルエステルを経皮吸収させたときの血漿中エピネフリン濃度の経時変化を示す図である。

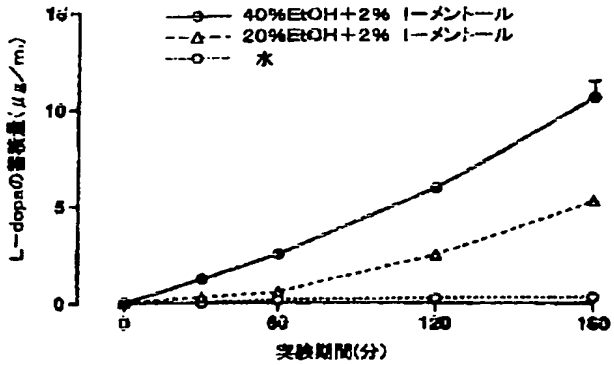
【図１】



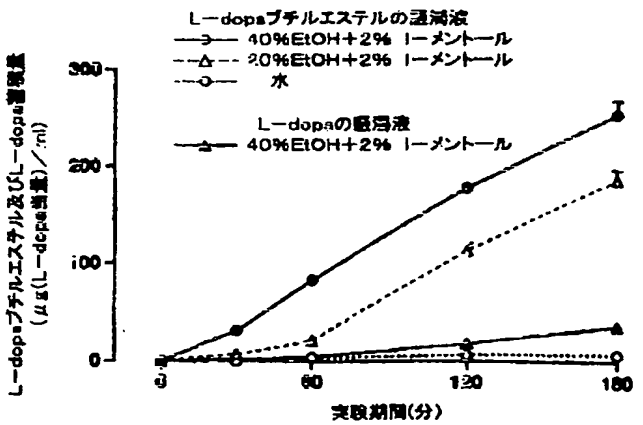
【図２】



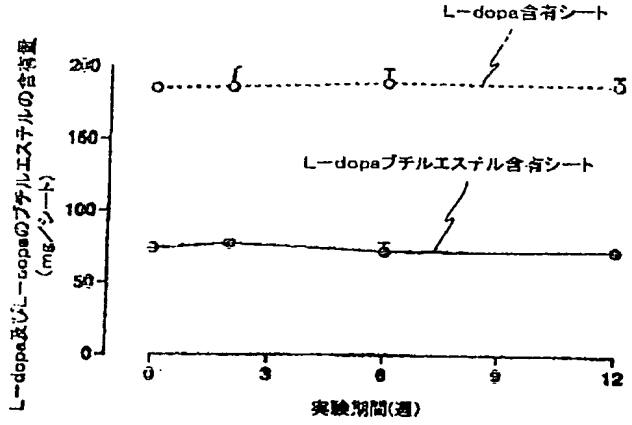
【図３】



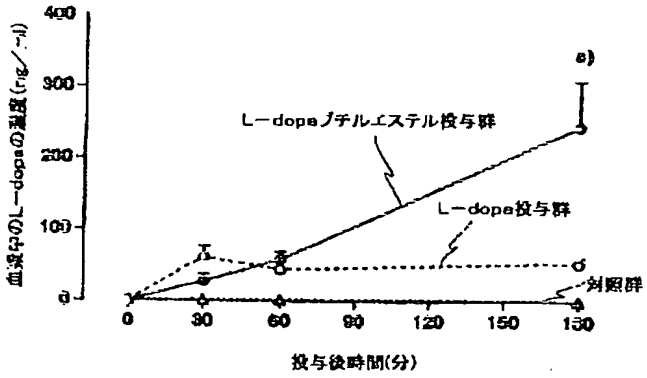
【図４】



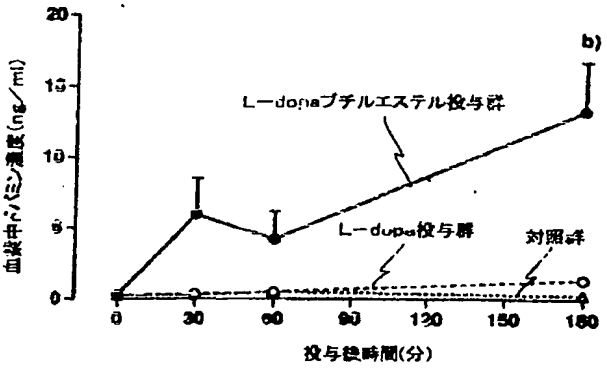
【図5】



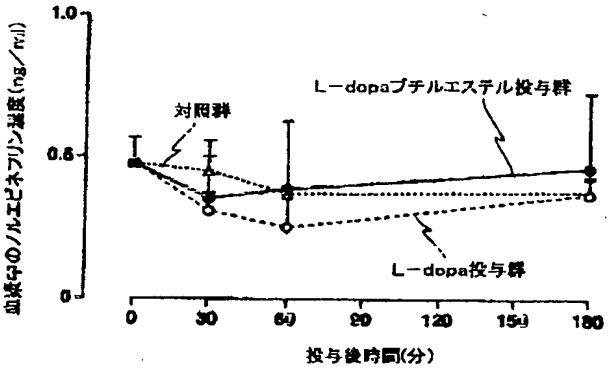
【図6】



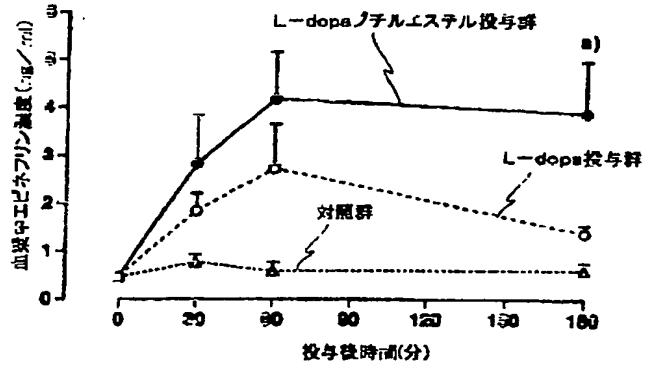
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷	識別記号	FI	(参考)
A61K 47/14		A61K 47/14	
47/18		47/18	

SDOCID: <JP____2002097137A__!_>

47/32
47/34
47/38
47/42
47/44
47/46
A61P 25/16

(72)発明者 東山 公男
神奈川県横浜市磯子区東町17丁目29番501号
(72)発明者 高山 幸三
埼玉県川越市新宿町6－24－18
(72)発明者 岩瀬 博明
神奈川県相模原市大野台6－4－6－617
(72)発明者 角野 勝彦
神奈川県横浜市都筑区仲町台5－7－4
プロムナード仲町台4－410

47/32
47/34
47/38
47/42
47/44
47/46
A61P 25/16

Fターム(参考) 4C076 AA73 BB31 CC01 DD34A
DD37A DD38A DD41A DD45A
DD47 DD50 EE03 EE05 EE06
EE09A EE12 EE16 EE23A
EE24 EE27 EE32A EE37
EE41 EE45 EE51A EE53
EE57 FF34
4C206 AA01 AA02 FA56 MA52 MA83
NA10 ZA02